

Vergleichende Durchblutungsmessung der Magenschleimhaut des Hundes

von
Günther Beck
aus
Regensburg

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Vergleichende Durchblutungsmessung der Magenschleimhaut des Hundes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Günther Beck

aus

Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. Pauly

Referent: Priv. Doz. Dr. Classen

Korreferent: Prof. Dr. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 12.9.1972

Inhaltsübersicht

Seite

1. Einleitung	1
2. Methoden und Versuchsablauf	3
2.1 Methoden	3
2.2 Versuchsablauf	4
3. Zwei Versuchsserien	6
3.1 Erste Versuchsserie: Die Aminopyrinclearance allein	6
3.2 Zweite Versuchsserie: Aminopyrinclearance und Heatclearance gleichzeitig	6
4. Messungen und chem. Bestimmungen	7
4.1 Messungen der Sekretionsleistung und der Säureproduktion	7
4.2 Bestimmung der Aminopyrinclearance	7
4.3 Messung der Heatclearance	7
5. Statistische Methoden	8
6. Ergebnisse	9
6.1 Ergebnisse der ersten Versuchsserie	9
6.2 Ergebnisse der zweiten Versuchsserie	12
7. Diskussion	15
7.1 Zu den Methoden	15
7.2 Zu den Ergebnissen	19
8. Zusammenfassung	25
Literatur	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548824_0060

1. E i n l e i t u n g

Zur Untersuchung der Blutversorgung des Magens wurden verschiedene blutige und unblutige Methoden entwickelt. Heute verdienen diejenigen unser größtes Interesse, welche auf konservative Weise die Durchblutung der Schleimhaut isoliert erfassen.

Am meisten hat sich in den letzten Jahren die von Jacobson, Linford und Grossman entwickelte Aminopyrinclearance-Technik (19) durchgesetzt. Sie hat sich als zuverlässige und jederzeit reproduzierbare Methode erwiesen. Das Prinzip wurde erstmals von Shore, Brodie und Hogben beschrieben (25). Es besteht darin, daß bestimmte, schwer dissoziierbare Substanzen mit einem geeigneten pK (5-10) durch den pH-Gradienten vom Plasma zum Magensaft aus dem Blut über die Schleimhaut ausgeschieden werden. Ein Rückschluß auf das durchgeströmte Blutvolumen ist nur dann möglich, wenn die Elimination der Substanz, also die Clearance, vollständig war. Von verschiedenen Untersuchern wurde mit Hilfe der Aminopyrinclearance übereinstimmend gefunden, daß Sekretion und Schleimhautdurchblutung des Magens unter Histamin- oder Penta-gastrinstimulation eine signifikante Korrelation aufweisen, daß jedoch unter verschiedenen Bedingungen, wie unter dem Einfluß von Sekretin, der Zusammenhang aufgeho-ben ist (3,19,20,24,27). Wegen der möglichen Toxizität von Aminopyrin (2,17) kann die Methode nur im Tierversuch angewendet werden.

1961 berichteten Demling und Wachsmann über eine Technik zur fortlaufenden Registrierung von Durchblutungsänderungen der Magenschleimhaut (8). Es wurde, aufbauend auf den Erfahrungen von Gibbs, Grayson und Hensel (9,10,11,12) mit Thermoelementen, ein strömungsempfindlicher Meßfühler, die sog. Wärmeleitsonde entwickelt, welche durch Ansaugen mit der Schleimhaut in Kontakt gebracht wird. Im Prinzip werden durch Strömungsänderungen bedingte Änderungen der Wärmeleitfähigkeit der Schleimhaut registriert. Das Verfahren wird als Wärmeleitmessung, in neuerer Zeit auch, in Analogie zur chemischen Clearance-Technik als Heatclearance bezeichnet. Da sie völlig ungefährlich ist, eignet sie sich auch am Menschen (14,15). Es wurde damit die Wirkung bestimmter Pharmaka wie Histamin und Sekretin auf die Schleimhautdurchblutung studiert (6,7). Die Vorbehalte gegen diese Methode beziehen sich vor allem auf das Ansaugen des Meßkopfes, ferner darauf, daß nur ein kleiner Bezirk untersucht wird.

Es existiert bisher keine Untersuchung, in welcher die heute allgemein anerkannte Aminopyrinclearance durch eine unabhängige Methode kontrolliert wurde. Das gleiche gilt für die weniger gebräuchliche Heatclearance. In dieser Arbeit sollen diese beiden, sich gegenseitig nicht beeinflussenden Verfahren am pentagastrinstimulierten Magen des Hundes in Narkose gleichzeitig durchgeführt und miteinander verglichen werden.

2. Methoden und Versuchsablauf

2.1 Methoden

Die Untersuchungen erfolgten an acht Hunden, welche in zwei Gruppen eingeteilt waren. Das Gewicht der Tiere betrug zwischen 13 und 17 kg. Die erste Gruppe, bestehend aus drei Hunden, war mit einer HEIDENHAIN-Tasche ausgestattet. Mit ihr wurde eine Versuchsserie ohne Narkose durchgeführt. Die zweite Gruppe mit fünf Hunden wurde nicht operiert. Die Versuchsserie mit ihr wurde in Narkose durchgeführt. Dabei wurden ein Magenschlauch und die Wärmeleitsonde peroral gelegt.

Die Magensekretion wurde durch kontinuierliche i.v. Verabreichung von synthetischem Pentagastrin in stündlich steigenden Dosen (3,5 , 7,5 und 15 $\mu\text{g/kg/h}$) stimuliert.

Zur Durchblutungsmessung wurden zwei verschiedene Methoden angewandt. Die Aminopyrinclearance-Technik wurde genau in der von Jacobson und Mitarb. angegebenen Weise durchgeführt (19). Aminopyrin wurde mit konstanter Geschwindigkeit i.v. infundiert. Aus der Aminopyrinausscheidung in das Magenlumen, dem Plasmaspiegel und der Sekretionsrate wurde die Clearance ermittelt.

Prinzip und Aufbau der Heatclearance-Methode sowie die dazu erforderlichen Registriereinrichtungen wurden von Demling und Wachsmann beschrieben (8). Eine schematische Darstellung des Meßkopfes findet sich in Abb.1.

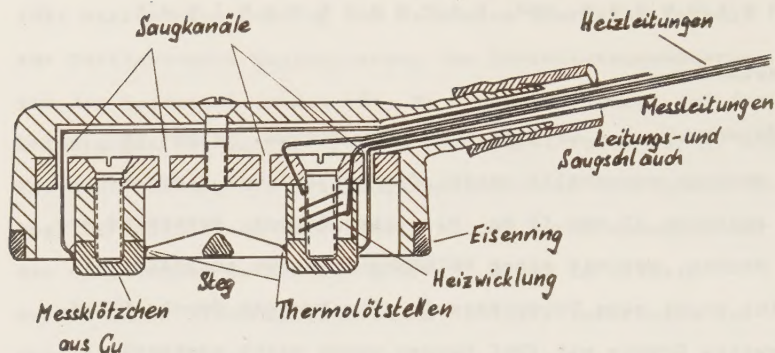


Abb. 1. Strömungsempfindlicher Meßkopf zur kontinuierlichen Messung von Durchblutungsänderungen an der Magenschleimhaut. Die Konstruktionszeichnung beträgt das 2,6fache der natürlichen Größe. Gezeichnet nach Demling (8)

Er enthält zwei Lötstellen, deren eine durch konstanten Strom um 2 - 3 Grad Celsius gegenüber der anderen aufgeheizt wird. Diese Temperaturdifferenz bedingt eine bestimmte Thermospannung. Von der überwärmten Lötstelle findet in der darunterliegenden Schleimhaut ein Wärmeabtransport statt, welcher zu einer Verringerung der Temperaturdifferenz und damit der Thermospannung führt. Da der Wärmeabtransport abhängig ist von der Durchblutung, kann auch die Thermospannung als Funktion der Durchblutung angesehen werden.

2.2 Versuchsablauf

Die Hunde der ersten Gruppe wurden stehend in ein PAWLOW-Gestell eingespannt. Die Hunde der zweiten Gruppe erhielten eine Vollnarkose durch einmalige Injektion von 30 mg/kg Evipan i.v. und wurden in linker Seitenlage festgebunden.

Sodann wurde ein Magenschlauch gelegt und die Wärmeleitsonde mit einem negativen Druck von 50 mmHg angesaugt.

Der weitere Versuchsablauf war bei beiden Gruppen fast der gleiche. Es wurde eine Vene des linken Vorderbeines punktiert und mit Hilfe einer Perfusorpumpe (Braun Melsungen) NaCl 0,9% während des ganzen Experiments mit konstanter Geschwindigkeit (0,5 ml/min) infundiert.

Dadurch konnten die benötigten Pharmaka und Testsubstanzen kontinuierlich i.v. verabreicht werden. Als erstes gab man Aminopyrin in die Infusion, zunächst eine Anfangsdosis (20mg/kg Körpergewicht) über 10 Minuten verteilt, dann eine Erhaltungsdosis (5 mg/kg/h) während des ganzen Experiments, um eine gleichbleibende Plasmakonzentration zu erreichen.

Eine halbe Stunde lang wurde die Ruhesekretion gesammelt, bei der zweiten Gruppe wurde zusätzlich die Ruhedurchblutung mit Hilfe der Heatclearance registriert. Dabei mußte ein nahezu gleichbleibender Wert erhalten werden. Im Anschluß an diese Vorbereitungen gab man Pentagastrin in die Infusion, 3,5 µg/kg in der ersten Stunde, 7,5 µg/kg in der zweiten und 15 µg/kg in der dritten Stunde. Die Versuchsdauer betrug im allgemeinen drei Stunden. In der zweiten Versuchsserie mußte, wenn der Meßkopf sich losgelöst hatte, früher abgebrochen werden.

Der Magensaft wurde in 15-Minuten-Portionen gesammelt. Bei der ersten Gruppe konnte er aus der Abdominalfistel aufgefangen, bei der zweiten durch Aspiration mit dem Magenschlauch gewonnen werden.

3. Z w e i V e r s u c h s s e r i e n

3.1 Erste Versuchsserie:

Die Aminopyrinclearance allein

In der ersten Serie wurden fünf Versuche mit den drei Hunden der ersten Gruppe ohne Narkose durchgeführt. Es wurde an der HEIDENHAIN-Tasche die Wirkung von kontinuierlich i.v. verabreichtem Pentagastrin, dessen Dosis nach jeder Stunde verdoppelt wurde (3,5 µg/kg Körpergewicht in der ersten, 7,5 µg/kg in der zweiten und 15 µg/kg in der dritten Stunde) auf Sekretion und Schleimhautdurchblutung studiert. Die Schleimhautdurchblutung wurde mit Hilfe der Aminopyrinclearance-Technik bestimmt.

3.2 Zweite Versuchsserie:

Aminopyrinclearance und Heatclearance gleichzeitig

In der zweiten Serie erfolgten 14 Experimente an fünf Hunden in Narkose. Es wurde, wie in der ersten Serie die Wirkung von kontinuierlich i.v. verabreichtem Pentagastrin in stündlich steigenden Dosen (zwischen 3,5 und 15 µg/kg/h) auf Sekretion und Schleimhautdurchblutung des unveränderten Magens untersucht. Zur Messung der Schleimhautdurchblutung wurden Aminopyrinclearance und Heatclearance gleichzeitig angewandt.

4. M e s s u n g e n u n d c h e m. B e s t i m m u n g e n

4.1 Messung der Sekretionsleistung und der Säureproduktion

Der Magensaft wurde in Abständen von 15 Minuten gesammelt. Gemessen wurden das Volumen (ml/15 min) und der H-Ionen-output (mÄq/l) durch Titration mit 1/10 n NaOH auf pH 7 mit Hilfe eines pH-Meters.

4.2. Bestimmung der Aminopyrinclearance

Die Bestimmung der Aminopyrinclearance in Magensaft und Plasma erfolgte nach der von Brodie und Axelrod angegebenen Methode (1). Aus einer Probe von 1 ml Magensaft bzw. Plasma wurde Aminopyrin vollständig in Säure extrahiert und die Konzentration im ZEISS-Spektralphotometer durch Absorption bei 260 m μ bestimmt. Extraktion und Messung wurden für jede 15-Minuten-Portion doppelt durchgeführt.

Die Clearance wurde nach folgender Formel berechnet:

$$C = \frac{G}{P} V = R V.$$
 C ist die Clearance (ml/min bzw. ml/h), G und P sind die Aminopyrinkonzentrationen in Magensaft und Plasma (ug/ml), R ist das Verhältnis dieser Konzentrationen, V ist die Sekretionsrate (ml/15 min).

4.3 Messung der Heatclearance

Die Spannung zwischen den Lötstellen des Thermoelements wird von einem Meßinstrument, dem sog. Fluvographen (8) als Temperaturgradient fortlaufend registriert. Von ihm

kann auf den jeweiligen Wärmeleitkoeffizienten umgerechnet werden, der ein Maß für die Durchblutung darstellt. Man beginnt die Messung mit der Ruhedurchblutung im nicht stimulierten Intervall und soll dabei mindestens 10 Minuten lang einen konstanten Wert erhalten. Die Differenz $\lambda_R - \lambda_L$ (λ_R ist der Wärmeleitkoeffizient der in Ruhe durchbluteten Schleimhaut, λ_L der nicht durchbluteten, also der Leichenschleimhaut) wird gleich 100 % gesetzt. Änderungen im Blutfluß werden somit nicht in λ -Werten, sondern relativ in %-Abweichungen von der Ruhedurchblutung ausgedrückt. Angegeben wird entweder die mittlere Durchblutungsänderung im 15-Minuten-Intervall oder der letzte Wert am Ende einer jeden Stunde als Repräsentativwert für diese Stunde.

5. S t a t i s t i s c h e M e t h o d e n

Zur Anwendung gelangten folgende statistische Methoden (28): der Kolmogoroff-Smirnow-Test zur Untersuchung auf Normalverteilung, die Korrelationsanalyse, um den Zusammenhang zwischen Sekretion und Aminopyrinclearance, zwischen Sekretion und Heatclearance sowie zwischen Aminopyrinclearance und Heatclearance zu prüfen, Varianzanalyse, doppelte Varianzanalyse, Friedman-Test und Wilcoxon-Wilcox-Test um zu entscheiden, ob die einzelnen Meßwerte der ersten, zweiten und dritten Stunde signifikant verschieden sind.

6. Ergebnisse

6.1 Ergebnisse der ersten Versuchsserie

In der ersten Versuchsserie wurde die Wirkung verschiedener Dosen Pentagastrin auf Sekretionsleistung und Aminopyrinclearance untersucht. Dabei wurden folgende Ergebnisse gefunden.

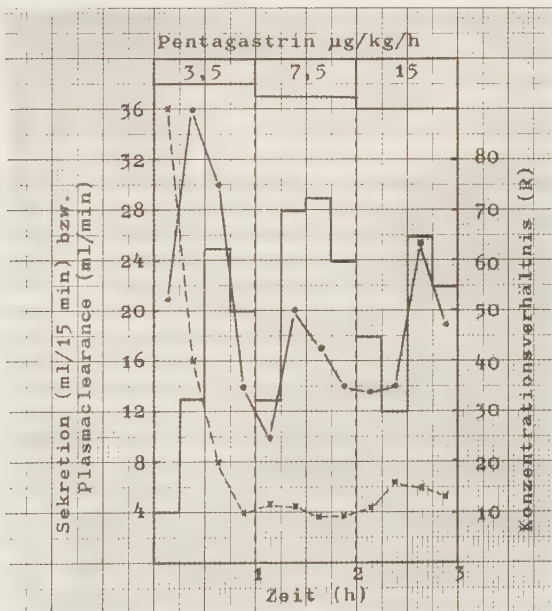


Abb.2. Die Wirkung steigender Dosen Pentagastrin auf Sekretion, Aminopyrinclearance und R in einem Experiment mit HEIDENHAIN-Tasche. R = Konzentrationsverhältnis von Aminopyrin in Magensaft und Plasma. Zeichenerklärung: $\square$ = Sekretion, — = Plasmaclearance, --- = R.

Die sukzessive Verdopplung der Pentagastrinzufuhr bewirkte in drei Experimenten einen entsprechenden Anstieg der stündlichen Sekretionsleistung. In zwei Experimenten wurde mit der mittleren Pentagastrindosis ($7,5 \mu\text{g/kg/h}$) die maximale Sekretion ausgelöst, während bei der höchsten Dosis ($15 \mu\text{g/kg/h}$) eine Abnahme erfolgte. (Abb.2). Die Magensaftproduktion war in allen Versuchen erheblichen Schwankungen unterworfen. Es wurden Sekretionsraten zwischen 8 und 28 ml innerhalb einer Stunde gemessen. In der ersten Stunde erfolgte regelmäßig ein sprunghafter Anstieg (bis 25 ml/15min).

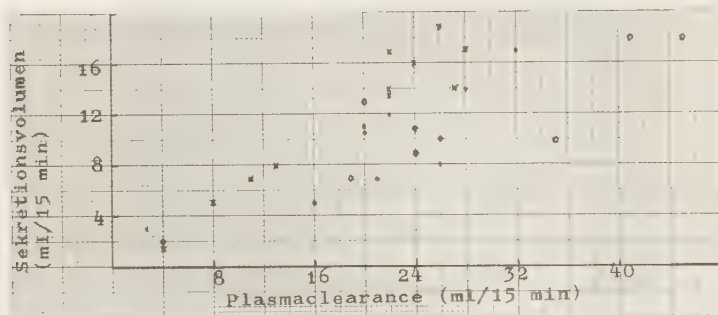


Abb.3. Die Sekretionsraten sind gegen die zugehörigen Plasmaclearancewerte aufgetragen. (3 Exp. mit 3 Hunden).

Sekretion und Aminopyrinclearance verliefen, ausgenommen in der ersten Stunde, parallel. Die stärkste Durchblutung der Schleimhaut (ml/min) fand jeweils kurz nach Beginn der Stimulation statt. Die niedrigste Pentagastrindosis

bewirkte in den ersten 30 - 45 Minuten zeitlich vor dem Anstieg der Sekretion eine steile Zunahme der Plasmaclearance auf supramaximale Werte, gefolgt von einem ebenso raschen Abfall auf niedrige Werte. Abb.2 zeigt, daß der Rückgang der Durchblutung teilweise in den Anstieg der Sekretion fällt.

Sekretionsraten und zugehörige Plasmaclearancewerte waren einschließlich der Anfangswerte statistisch korreliert ($r = 0,78$, $P < 0,001$). Die graphische Gegenüberstellung in Abb.3 veranschaulicht den Zusammenhang.

Das Verhältnis der Aminopyrinks-konzentrationen (R) zeigte in der ersten halben Stunde die höchsten Werte (zwischen 80 und 100), bedingt durch die hohen Magensaftkonzentrationen, dann einen steilen Abfall auf ein niedriges Plateau (zwischen 10 und 30).

Die HCl-Konzentration des Magensafts schwankte, ausgenommen bei den niedrigsten Sekretionsraten, nur geringfügig um 150 mÄq/l während des ganzen Experiments. Die Säureproduktion war deshalb eine lineare Funktion der Sekretion ($r = 0,92$, $P < 0,001$).

6.2 Ergebnisse der zweiten Versuchsserie

In der zweiten Serie wurde die Wirkung verschiedener Dosen Pentagastrin auf stündliche Sekretionsleistung, Aminopyrinclearance und Heatclearance untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab.1 zusammengestellt.

Tab.1. Die Wirkung verschiedener Dosen Pentagastrin auf Sekretion, Aminopyrinclearance und Heatclearance (9 Exp., 3 Hunde)

	Pentagastrin, $\mu\text{g/kg/h}$		
	3,5	7,5	15
Sekretionsrate ml/h	32 $\pm$ 12	48 $\pm$ 19	45 $\pm$ 7*
Aminopyrinclearance ml/h	73 $\pm$ 20	83 $\pm$ 26	85 $\pm$ 18
Heatclearance %-Abweichung	133 $\pm$ 30	150 $\pm$ 40	149 $\pm$ 33

Angegeben sind die mittleren Stundenwerte $\pm$ s.

* Signifikant verschieden vom Wert in der ersten Spalte ($P < 0,005$).

Nur die Sekretionsleistungen der ersten und dritten Stunde zeigen einen signifikanten Unterschied, d.h. von der niedrigsten zur höchsten Stimulationsdosis hat statistisch ein Anstieg stattgefunden. Die Mittelwerte der Aminopyrinclearance und der Heatclearance waren nicht signifikant verschieden.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Sekretion und Aminopyrinclearance ergaben sich dieselben Resultate wie in der ersten Serie. Die Stundenwerte von Sekretion und Plasma-clearance korrelierten in jeder Stimulationsphase.

Der graphische Vergleich in Abb.4 veranschaulicht den Zusammenhang bei neun Experimenten in einer Versuchsstunde ($r = 0,87$, $P < 0,001$).

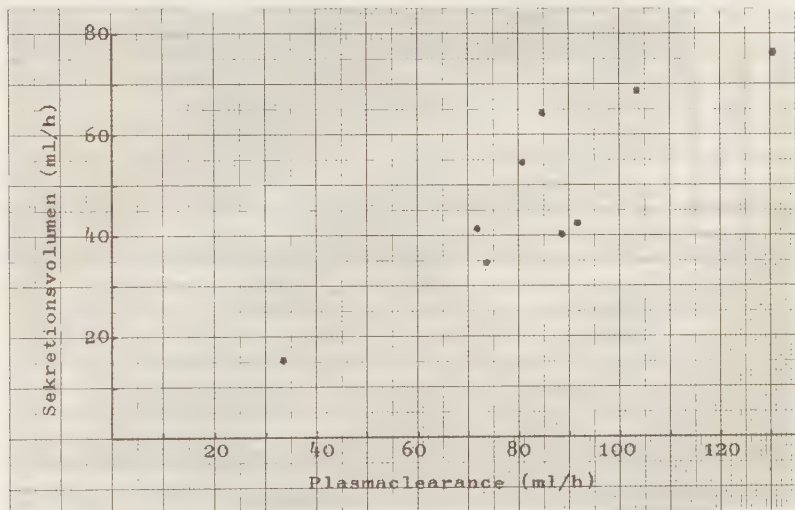


Abb.4. Die Stundenwerte von Sekretion und Plasmaclearance unter Pentagastrinstimulation ($7,5 \mu\text{g/kg/h}$) sind gegeneinander aufgetragen (2. Versuchsstunde aus 9 Exp. mit 3 Hunden)

Wie in der ersten Versuchsserie verliefen Sekretion und Aminopyrinclearance in der ersten Stunde unterschiedlich, in der zweiten und dritten parallel (Abb.5). Unmittelbar nach Beginn der Stimulation mit Pentagastrin ($3,5 \mu\text{g/kg/h}$) erfolgte wiederum vor der Zunahme der Sekretionsraten ein überschießender Anstieg der Plasmaclearance auf den Höchstwert.

Das Konzentrationsverhältnis (R) fiel, bedingt durch

entsprechende Magensaftkonzentrationen, von hohen Werten am Anfang (70 - 100) auf niedrige Plateauwerte (20 - 40) in der zweiten und dritten Stunde.

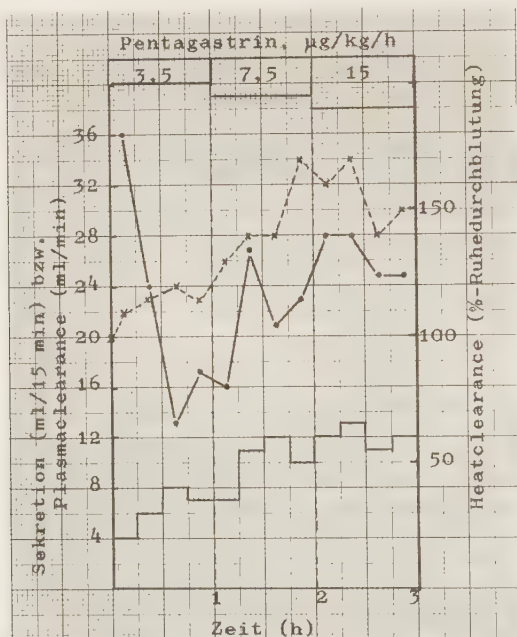


Abb. 5. Die Wirkung steigender Dosen Pentagastrin auf Sekretionsleistung, Aminopyrinclearance und Heatclearance in einem Experiment mit narkotisiertem Hund. Zeichenerklärung: $\square$ = Sekretion, --- = Plasmaclearance, .-.-.- = Heatclearance.

In sieben von insgesamt 15 Experimenten zeigten Sekretion und Heatclearance einen parallelen Verlauf, wobei Zu- und Abnahmen bei beiden qualitativ übereinstimmten (Abb. 5). Die statistische Prüfung ergab jedoch bei den oben angeführten neun Experimenten keine Korrelationen zwischen

Sekretion und Heatclearance, ebenso wenig zwischen Aminopyrinclearance und Heatclearance.

Der typische Verlauf der Heatclearance bestand in einer kontinuierlichen Zunahme um 30 - 80 % der Ruhedurchblutung in der ersten und einem langsameren Anstieg bzw. Übergang in ein Plateau in der zweiten Stunde. In der dritten Stunde war der Kurvenverlauf variabel.

Der Säureoutput schwankte, ausgenommen bei den niedrigsten Sekretionswerten, zwischen 130 und 150 mÄq/l.

7. D i s k u s s i o n

7.1 Zu den Methoden

Die Aminopyrinclearance-Technik beruht auf der selektiven Permeabilität der Magenschleimhaut für schwach dissoziierte Substanzen (25). Voraussetzung für den Übertritt des schwach basischen Aminopyrins ist der pH-Gradient vom Plasma zum Magensaft. Dies ist mehrfach experimentell gesichert. So findet sich während der Basalsekretion, wenn der pH-Wert des Magensafts zu hoch ist (3), nur eine minimale Aminopyrinausscheidung. Rudick und Mitarb. gelang die Messung der Ruhedurchblutung indem sie diese Voraussetzung durch exogenes Ansäuern der Magentasche erfüllten. In der gleichen Untersuchung wurde nachgewiesen, daß die Aminopyrinausscheidung nicht an die H^+ -Ionensekretion ge-

bunden ist (24). Die Frage, ob außer diesem unspezifischen, passiven Transport noch zusätzlich spezifische Transportmechanismen für Aminopyrin in der Schleimhaut existieren, konnte nicht endgültig geklärt werden. Ein aktiver Transport wurde zwar für unwahrscheinlich gehalten, er konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung dieses Verfahrens zur Durchblutungsmessung ist an die fundamentale Annahme gebunden, daß die Elimination der Substanz durch nichts weiter begrenzt ist als durch den Blutfluß. Dies ist gleichbedeutend mit der Forderung, daß die Clearance durch die Schleimhaut nach einmaliger Passage vollständig ist. Theoretisch würde die Anreicherung von Aminopyrin ($pK=5$) im Magensaft auf Grund des pH-Gradienten soweit gehen, bis das Verhältnis (R) der Aminopyrinkonzentrationen von Blut und Magensaft 10^4 beträgt, wäre sie nicht durch den Blutfluß begrenzt (19,25). Aus der Aminopyrinkonzentration in den venösen Abflüssen des Magens konnte unter theoretischer Berücksichtigung der Blutverteilung auf Mukosa, Submukosa und übrige Wandteile geschlossen werden, daß die Extraktion durch die Schleimhaut vollständig ist (19). Eine direkte Nachprüfung dieser Annahme ist jedoch nicht möglich.

Die Aminopyrinclearance ist eine quantitative Methode. Sie eignet sich zur selektiven Messung der Schleimhautdurchblutung, die sich unabhängig von der Gesamtdurchblutung des Magens ändern kann. Sie ermöglicht zwar häufige

Messungen, jedoch keine kontinuierliche Registrierung. Durch die willkürliche Einteilung des Untersuchungsganges in 15-Minuten-Intervalle werden kurzzeitige Änderungen nivelliert. So tritt ein nur wenige Minuten andauernder Durchblutungsanstieg, der z.B. nach Injektion von Sekretin mit Hilfe der Heatclearance-Methode beobachtet wurde, nicht in Erscheinung.

Die Aminopyrinclearance wird nicht direkt gemessen, sondern nach der Gleichung $C = \frac{G}{P} \cdot V$ berechnet. Sie ist dadurch mit dem nicht abwägbaren Faktor der Sekretion in das Magenumen behaftet (5). Andererseits spricht das unterschiedliche Verhalten von Sekretion und Aminopyrinclearance nach Applikation von Epinephrin gegen eine einheitliche Interferenz der Messungen.

Ein Nachteil der Methode liegt darin, daß sie sich einer Substanz mit toxischen Nebenwirkungen bedient. Aminopyrin hat in Experimenten wiederholt zu Agranulozytose geführt. Die Anwendung muß deshalb auf den Tierversuch beschränkt bleiben.

Die Heatclearance unterscheidet sich von anderen kalorischen Methoden dadurch, daß sie nicht die Temperatur, auch nicht die Blutfülle (17,19), sondern die Wärmeleitfähigkeit der Schleimhaut registriert. Die Kenntnis von Prinzip und Aufbau entkräftet deshalb verschiedene Bedenken, welche gegen diese Methode vorgebracht wurden. Mit Recht wurde den her-

kömmlichen Verfahren der Vorwurf gemacht, die Mukosa-temperatur spiegele nur die tiefe Körpertemperatur wider und reagiere nicht anders als andere Kerntemperaturen auf Pharmaka (17). Demgegenüber sind Änderungen der Wärmeleitfähigkeit zwischen zwei festen Schleimhautpunkten, ausgedrückt durch den Parameter λ , in erster Linie eine Funktion des Stromzeitvolumens in diesem Bezirk und sind deshalb Ausdruck für dessen Zu- oder Abnahme. Wohl ist die Wärmeleitfähigkeit des Gewebes noch von anderen Faktoren abhängig, wie z.B. Vaskularisation des betreffenden Schleimhautgebietes, Hauptströmungsrichtung zwischen den Meßpunkten, individuellen Unterschieden, diese dürfen aber für die Dauer eines Versuches als weitgehend konstant angesehen werden. Etwaige langsame Änderungen der Organtemperatur teilen sich sowohl der beheizten als auch der unbeheizten Lötstelle mit und haben daher keinen Einfluß auf das Meßergebnis (6). Der unter dem Sondenkopf in unterschiedlicher Stärke sezernierte Magensaft wird fortwährend abgesaugt und bleibt daher ohne störenden Einfluß.

Ein methodischer Einwand wurde häufig gegen das Ansaugen des Thermoelementes an die Schleimhaut erhoben. Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß die Durchblutung durch den zum Ansaugen des Meßkopfes benötigten Unterdruck keine Störung erleidet. Dies wurde auch durch die Tatsache bewiesen, daß sich die Wärmeleitfähigkeit auf bestimmte Reize hin, wie Sekretinapplikation prompt

und regelmäßig änderte (6,8).

Die Heatclearance ist eine nur relativ quantifizierbare Methode. Sie eignet sich in erster Linie zur Messung von Durchblutungsänderungen der Magenschleimhaut, welche infolge pharmakologischer Einflüsse auftreten.

Ein Unsicherheitsfaktor haftet der Methode dadurch an, daß sie nur einen kleinen, umschriebenen Schleimhautbezirk untersucht. Es muß unterstellt werden, daß dieser repräsentativ ist für die gesamte sezernierende Schleimhaut. Mit groben Verfälschungen der Ergebnisse müßte nur gerechnet werden, wenn der Meßkopf über einem größeren Gefäß liegt. Ein großer Vorteil der Heatclearance-Methode ist, daß sie eine kontinuierliche Registrierung ermöglicht und damit Änderungen, welche sich innerhalb weniger Minuten abspielen, richtungsgetreu wiedergibt. Wegen ihrer Gefährlosigkeit ist sie auch für Untersuchungen am Menschen geeignet.

7.2 Zu den Ergebnissen

In der vorliegenden Untersuchung waren die Stundenwerte der Aminopyrinclearance und ebenso der Heatclearance in Abhängigkeit von den Stimulationsphasen nicht signifikant verschieden. Nur die Sekretionsleistung zeigte in der dritten Stunde bei der höchsten Pentagastrinzufuhr einen signifikanten Anstieg gegenüber der ersten. Es wurde in

nahezu allen Experimenten der von anderen Untersuchern (16,19) regelmäßig gefundene langsame und kontinuierliche Anstieg der Sekretion und der Aminopyrinclearance als Antwort auf zunehmende Stimulation vermißt. Dies kommt zum Ausdruck sowohl in den ausgiebigen Schwankungen der einzelnen 15-Minuten-Portionen als auch im Vergleich der Stundenwerte. Ursache für das unregelmäßige Verhalten dürfte die Anwendung, verglichen mit anderen Arbeiten (16,18), relativ hoher Dosen Pentagastrin sein. Die gelegentlich deutliche Reduktion der Sekretion in der dritten Stunde deckt sich mit der Beobachtung, daß Pentagastrin in hohen Dosen eine hemmende Wirkung entfaltet. Dieser Effekt wurde besonders nach Einzelinjektionen beobachtet (4,23).

Zwischen Sekretion und Aminopyrinclearance wurde ein positiver Zusammenhang festgestellt. Damit wurden die allgemein mit Hilfe der Aminopyrinclearance-Technik gewonnenen Ergebnisse bestätigt (18,19,20,23,26). Die so ermittelte Schleimhautdurchblutung spiegelte, außer in der ersten Stunde, ziemlich genau den Verlauf der Sekretionsleistung wider. Die absoluten 15-Minuten-Werte als auch die Stundenwerte in ml korrelierten in signifikanter Weise.

Die Plasmaclearance (C) wurde nach der Formel berechnet: $C = R \cdot V$. Das Konzentrationsverhältnis (R) verhielt sich wie in anderen Untersuchungen, zeigte jedoch eine erheblich größere Schwankungsbreite. Dadurch, daß R vergleichsweise sehr viel höhere Anfangswerte aufwies und zudem die Sekre-

tion einen um ein Vielfaches kräftigeren Anstieg zeigte, wurden für die erste Stunde maximale Clearancewerte errechnet. R ist eine lineare Funktion der Aminopyrinkonzentration des Magensafts, da die Plasmakonzentration nahezu konstant gehalten wird. In der zweiten und dritten Versuchsstunde, während R einem niedrigen Plateauwert zustrebte, bestimmten die größeren Schwankungen des Sekretionsvolumens (V) das Ergebnis. Bei weitgehend konstantem R war C eine Funktion von V. Daraus wird die strenge Korrelation zwischen beiden verständlich. Ob diese ein reines Rechenprodukt ist oder den wahren Verhältnissen am Magen entspricht, hängt davon ab, ob Aminopyrin immer konstant und vollständig aus dem Blut eliminiert wurde. Es wurde bereits hingewiesen auf die Vermutung mancher Autoren, daß die indirekte Bestimmung der Durchblutung mit Hilfe der Aminopyrinclearance-Methode in nicht abwägbarem Maße abhängig ist von der direkt gemessenen Sekretion (5). Dies würde bedeuten, daß beide Messungen sich gegenseitig beeinflussen.

Am Beginn der Stimulation zeigte sich regelmäßig eine Diskrepanz zwischen Clearance und Sekretion. Ursache für den steilen Durchblutungsanstieg dürfte die hohe Anfangsdosis des Pentagastrin (3,5 ug/kg/h) sein. Anatomisch-funktionell könnte dem eine rasche Erweiterung des submukösen Gefäßbettes mit Shuntöffnung zugrunde liegen (5,21). Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der mehrfach gemachten Beobachtung, daß Sekretion und Durchblutung nicht zwangsläufig

korreliert sind (5). Zu dieser Erkenntnis gelangten Demling und Mitarb. auf Grund von Experimenten, in denen der Einfluß vasoaktiver sowie cholinergischer und anticholinergischer Substanzen auf Sekretion und Durchblutung untersucht wurde (7). Ein gegensätzliches bzw. diskordantes Verhalten unter gewissen pharmakologischen Einflüssen wurde später mit Hilfe der Aminopyrinclearance bestätigt (3,19).

Die Möglichkeit eines methodischen bzw. meßtechnischen Fehlers als Ursache für das initiale Clearancemaximum wurde erwogen. Man ging dabei von der Vorstellung aus, daß während der Zeit vor Stimulationsbeginn Aminopyrin in das Magenlumen ausgeschieden wurde, sich über eine halbe Stunde angesammelt und die hohe Konzentration der ersten Sekretionsraten verursacht hat. Da jedoch ein pH-Gradient die unbedingte Voraussetzung für den Übertritt der Substanz ist, scheidet diese Möglichkeit wegen der zu geringen Azidität der Ruhesekretion aus.

Sekretion und Heatclearance, sowie Aminopyrinclearance und Heatclearance wiesen in der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Korrelation auf. Die Heatclearance war in den drei Stimulationsphasen mit den steigenden Penta-gastrindosen nicht signifikant verschieden. Der typische, über zwei Stunden gehende kontinuierliche, mehr oder weniger steile Anstieg der Heatclearance aus der vorher konstant gebliebenen Ruhedurchblutung heraus läßt jedoch

eine Beziehung zu Stimulation und Sekretion erkennen. Die bisherige Anwendung dieser Methode am Menschen erbrachte ähnliche Ergebnisse (6,7,14). In etwa der Hälfte der Experimente bestand ein paralleles Verhalten von Heatclearance und Sekretion. Im Vergleich zur Aminopyrinclearance-Technik erwies sich diese Methode jedoch als ungenügend reproduzierbar.

Die Heatclearance ist ein nur relativ quantifizierbares Verfahren. Sie registriert Änderungen der Durchblutung, welche dann als %-Abweichung von der Ruhedurchblutung ausgedrückt werden. Ein statistischer Vergleich mit der direkt gemessenen Sekretion sowie mit der ebenfalls in ml ausgedrückten Aminopyrinclearance ist deshalb nur bedingt möglich. Durch die Verschiedenheit der Methoden und die Komplexität der Vorgänge, welche damit erfaßt werden, sind der Übereinstimmung der Messungen Grenzen gesetzt.

Eine Beeinträchtigung der Schleimhautdurchblutung durch das Ansaugen des Meßkopfes war in der vorliegenden Untersuchung nicht erkennbar. Ein negativer Druck von 50 mmHg war bereits ausreichend, um das Thermoelement für die Dauer von mehreren Stunden zu fixieren. An der ruhenden Schleimhaut konnte etwa 20 Minuten lang ein nahezu konstanter Wert registriert werden, was gegen einen Einfluß des anhaltenden Unterdrucks und für das erwartete Gleichbleiben der Durchblutung spricht. Schließlich führte die Pentastrininfusion zu einer eindeutigen Zunahme der

Wärmeleitfähigkeit. Die Frage nach der Stärke des Unterdrucks wurde in Kontrollexperimenten untersucht, die hier nicht aufgeführt sind. Ergebnis war, daß auch bei einem negativen Druck von 200 - 250 mmHg die Wärmeleitmessung nicht verfälscht wird. Im Gegenteil, es darf sogar angenommen werden, daß bei stärkerem Ansaugen der Kontakte eine exaktere Registrierung erzielt wird (H. Koch: Persönliche Mitteilung).

Die Barbituratnarkose war eine wesentliche Bedingung für diejenigen Versuche, in denen Aminopyrinclearance und Heatclearance gleichzeitig zur Anwendung kamen. Ein störender Einfluß brauchte von vorneherein nicht befürchtet zu werden, weil unser Interesse sich nicht in erster Linie auf die absoluten Durchblutungsverhältnisse, sondern auf die Relation von Durchblutung und Sekretion sowie auf den Vergleich zweier Meßmethoden richtete. Eine Verfälschung der Relation war nicht zu erwarten, wenn beide Faktoren gleichermaßen beeinflußt würden. Verschiedene Autoren (13,26) haben die Wirkung der Barbituratnarkose untersucht und diese Vermutung bestätigt. Swan et al. beobachteten eine gleichzeitige Reduktion von Sekretion und Plasma-clearance bis zu 50% (27). Die augenscheinliche Parallelität von Sekretion und Plasmaclearance und der statistisch verifizierte Zusammenhang schließen eine grobe Verfälschung der Relationen durch die Evipannarkose aus.

8. Zusammenfassung

In zwei Versuchsserien mit acht Hunden wurde die Wirkung von synthetischem Pentagastrin, kontinuierlich i.v. verabreicht in stündlich steigenden Dosen (3,5 , 7,5 und 15 $\mu\text{g/kg/h}$), auf Sekretion und Schleimhautdurchblutung des Magens studiert. Die erste Serie von fünf Versuchen erfolgte an drei Hunden mit HEIDENHAIN-Tasche ohne Narkose, die zweite Serie von 14 Experimenten an fünf Hunden mit unverändertem Magen in Narkose. Zur Messung der Schleimhautdurchblutung diente in der ersten Serie die Aminopyrinclearance-Technik, in der zweiten Serie wurden Aminopyrinclearance-Technik und Heatclearance-Methode gleichzeitig angewandt und miteinander verglichen.

In der ersten Versuchsstunde erfolgte ein Anstieg von Sekretion, Aminopyrinclearance und Heatclearance in unterschiedlichem Ausmaß. Die stärkste Zunahme erfuhr die Aminopyrinclearance unmittelbar nach Stimulationsbeginn und zeitlich vor dem sprunghaften Anstieg der Sekretionsraten. Dieses Verhalten muß als Antwort auf die hohe Anfangsdosis des Pentagastrin (3,5 $\mu\text{g/kg/h}$) gewertet werden. Die Heatclearance reagierte mit einer kontinuierlichen Abweichung von 30 - 80% bezogen auf die Ruhedurchblutung. Die Sekretionsleistung war in der dritten Stunde statistisch höher als in der ersten. Aminopyrinclearance und Heatclearance waren in den drei Stimulationsphasen nicht signifikant verschieden.

Sekretion und Aminopyrinclearance korrelierten in signifikanter Weise. Die Diskrepanz am Stimulationsbeginn, bedingt durch den früh einsetzenden, überschießenden Anstieg der Aminopyrinclearance, ist ein Hinweis dafür, daß Sekretion und Durchblutung nicht zwangsläufig aneinander gekoppelt sind. Diese Schlußfolgerung steht in Einklang mit Ergebnissen anderer Autoren. Der sonst streng parallele Verlauf von Sekretion und Aminopyrinclearance hat zu der Kritik herausgefordert, daß diese indirekt gemessene Clearance beeinflußt wird durch den Faktor des Sekretionsvolumens. Dieser Einwand konnte bisher weder durch experimentelle Überprüfung der methodischen Voraussetzungen noch durch Kontrolle mit Hilfe einer anderen gleichwertigen Methode widerlegt werden.

In einem Teil der Experimente zeigten Heatclearance und Sekretion ein qualitativ gleichwertiges Verhalten, wobei Zu- und Abnahme richtungsmäßig übereinstimmten. Heatclearance und Sekretion sowie Heatclearance und Aminopyrinclearance waren jedoch nicht korreliert. Die Heatclearance ist eine qualitative Methode. Sie registriert nur Änderungen der Durchblutung, die im Laufe eines Experiments auftreten. Ein statistischer Vergleich mit der quantitativ gemessenen Sekretion und der Aminopyrinclearance ist deshalb nur bedingt möglich.

In der vorliegenden Untersuchung hat sich die Heat-clearance nicht als sicher zuverlässige und jederzeit reproduzierbare Methode zur Durchblutungsmessung erwiesen.

Die Aminopyrinclearance-Methode bedient sich einer Substanz mit toxischen Nebenwirkungen. Ihre Anwendung muß daher auf den Tierversuch beschränkt bleiben. Hingegen ist die Heatclearance-Methode wegen ihrer Gefahrlosigkeit auch für Untersuchungen am Menschen geeignet. Ein weiterer Vorteil ist, daß sie eine kontinuierliche Messung ermöglicht. Dies ist von Bedeutung bei kurzzeitigen Änderungen der Schleimhautdurchblutung infolge pharmakologischer Einflüsse.

Hiermit danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. Classen für die freundliche Überlassung dieser Arbeit und die Korrektur sowie Herrn Dr. Koch für die Unterstützung bei der Durchführung und die Ratschläge zur Abfassung.

L i t e r a t u r

1. Brodie, B .B., and J. Axelrod: The fate of aminopyrine (Pyramidon) in man and methods for estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material. J.Pharmacol. Exp. Ther. 99: 171-184, 1950
2. Butt, E.M., A.M. Hoffman, and S. N. Soll: Experimental production of neutropenia with aminopyrine. Arch. intern. Med. 64: 26, 1939
3. Cowley, D. J., C. F. Code: Effects of secretory inhibitors on mucosal blood flow in non-secreting stomach of conscious dogs. Am. J. Physiol. 218: 270-274, 1970
4. Cowley, D. J., C.F. Code, R. Fiasse: Gastric mucosal blood flow during secretory inhibition by gastrin pentapeptide and gastrone. Gastroenterology.56: 659-665, 1969
5. Demling, L: Der kranke Magen, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1970
6. Demling, L., M. Classen: Einfluß gastrointestinaler Hormone auf Säuresekretion und Schleimhautdurchblutung des menschlichen Magens. In:Modern Gastroenterology, edited by O. Gregor u. O. Riedl. Stuttgart 1969
7. Demling, L., R. Ottenjann, F. Wachsmann: Method for Measurement of Blood Flow and Acidity in the Human Stomach. Amer. J. dig. Dis. 9:517, 1964
8. Demling, L., F. Wachsmann: Neue Methode zur Messung von Durchblutungsänderungen an der Magenschleimhaut. Dtsch. med. Wschr. 19: 944-946, 1961
9. Gibbs, F. A.:A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 31: 141, 1933
10. Golenhofen, K., H. Hensel, G. Hildebrandt: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen. Thieme, Stuttgart 1963
11. Grayson, J.: The measurement of intestinal blood flow in man. J. Physiol. 114: 419, 1951
12. Grayson, J.: Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow. J. Physiol. 118: 54, 1952

13. Harper, A. A., J. D. Reed, J. R. Smy: Gastric blood flow in anaesthetized cats. *J. Physiol. (London)* 194: 795-807, 1968
14. Henning, N., L. Demling, R. Gromotka: Conservative Methods for the determination of blood flow of the digestive organs. *Am. J. Digest. Diseases* 5: 655-668, 1971
15. Henning, N., L. Demling, R. Gromotka: Die Durchblutung des menschlichen Magens. *Deutsche Ztschr. Verdauungs-krkh.* 17: 55, 1957
16. Hirschowitz, B. I.: Gastrin I, pentagastrin and histamine in the fistula dog. *Fed. Proc. Vol. 27, No. 6:* 1320, 1968
17. Jacobson, E. D.: The circulation of the stomach. *Gastroenterology* 48: 85, 1965
18. Jacobson, E. D.: Clearances of the gastric mucosa. *Gastroenterology* 54: 434-448, 1968
19. Jacobson, E. D., R. H. Linford, and M. I. Grossman: Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technique. *J. Clin. Invest.* 45: 1-13, 1966
20. Jacobson, E. D., M.M. Eisenberg, and K. G. Swan: Effects of histamine on gastric blood flow in conscious dogs. *Gastroenterology* 51: 466-472, 1966
21. Jacobson, E. D., J. B. Scott, and E. D. Frohlich: Resistance flow Relationship in the Gastric Vascular Bed. Relation between gastric secretion and blood flow. *Amer. J. dig. Dis.* 1962, 779
22. Nicoloff, D. M., H. Sosin, E. T. Peter et al.: The effect of serotonin on gastric secretion. *Am. J. dig. Dis.* 8: 267-272, 1963
23. Rudick, J., M. L. Chapman, J. L. Werther et al.: Influence of pentagastrin on mucosal blood flow in canine fundic and antral pouches. *Clin. Res.* 17: 310, 1969
24. Rudick, J., J. L. Werther, M. L. Chapman, D. A. Dreiling, and J. D. Janowitz: Mucosal Blood flow in canine antral and fundic pouches. *Gastroenterology* 71: 263, 1971

25. Shore, P. A., B. B. Brodie and C. A. M. Hogben: The gastric secretion of drugs: a pH partition Hypothesis. J. Pharmacol. exp. Ther. 119: 361, 1957
26. Skyring, A. P., G. W. Milton, and G. A. Maxwell: Effect of sodium pentobarbital on histamine stimulated gastric secretion. Am. J. Physiol. 201: 574-576, 1961
27. Swan, K. G., E. D. Jacobson: Gastric blood flow and secretion in conscious dogs. Amer. J. Physiol. 212: 891-896, 1967
28. Weber, E.: Grundriß der Biologischen Statistik. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1967

Lebenslauf

Ich, Günther Beck, bin am 30. 8. 47 als Sohn des Landwirtsehepaares Hans und Anna Beck in Regensburg geboren. Ich besuchte vier Jahre die Volksschule, anschließend die Oberrealchule in Regensburg und machte dort 1966 das Abitur. Im selben Jahr begann ich das Medizinstudium an der Friedrich - Alexander - Universität Erlangen - Nürnberg, wo ich im Sommer 1972 das Staatsexamen abgelegt habe.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990